



## PROBLEMAS DO TRATAMENTO COM NEUROLÉPTICOS

CAROL SONNENREICH \*

JOSAPHAT FERREIRA GOES \*

LAURO BRANDINA \*\*

Na considerável literatura existente sobre os neurolépticos, sobressai principalmente um fato: o enorme entusiasmo que este novo ramo da farmacologia despertou em todos os pesquisadores. No entanto, a manipulação hábil e os resultados imediatos espetaculares não excluíram ainda os pontos obscuros nem escondem o empirismo característico do assunto. Toda espécie de hipótese, mas apenas hipótese, com referência ao nível do organismo, ou mais especificamente, do sistema nervoso sobre o qual atuam, é levantada para explicar o mecanismo curativo dos neurolépticos. Alguns de seus aspectos são, porém, acessíveis ao estudo, e entre eles estão aqueles que interessam mais diretamente à prática médica: as indicações e a maneira de administrar. Por pouco que se conheça dos mecanismos profundos de ação dos neurolépticos, é sem dúvida, uma terapia que existe, que funciona e que pode e deve ser aperfeiçoada.

Partindo-se da clorpromazina, prepararam-se dezenas de substâncias que entraram para o patrimônio atual da psiquiatria. É natural o esforço de quem pratica a medicina para escolher produtos adequados, na dose e meio de administração de máxima eficácia e a melhor indicação destas drogas para as diversas entidades mórbidas.

Foram escritos muitos artigos sobre o grupo dos assim chamados neurolépticos, porém, falta um critério rigoroso que fundamente a escolha de um preparado frente a determinado quadro clínico.

Consideramos que a primeira questão relativa aos neurolépticos é saber se há certa especificidade nas diversas substâncias que formam o grupo; se a clorpromazina é, em determinados casos, mais eficaz do que a levopromazina ou se um sintoma é mais sensível à proclorperazina ou à reserpina. É óbvio que a resposta somente pode ser obtida mediante uma longa série de casos observados e será tanto mais precisa, quanto mais rica e completa for a casuística.

\* Médicos da Casa de Saúde Tremembé, São Paulo (SP).

\*\* Acadêmico estagiário da Casa de Saúde Tremembé, São Paulo (SP).

Em estreita relação com o problema precedente há o da posologia: quais são as quantidades úteis do medicamento e qual o critério para se estabelecer a dose e o tempo de tratamento? Utiliza-se a noção de impregnação, de sentido ainda inseguro e instável.

Secundariamente, nesta seqüência de problemas, devemos também considerar o emprêgo de vários medicamentos, ou mesmo, de vários tipos de terapêutica associada (neurolépticos com electrochoque ou insulino-terapia, sonoterapia com choque ou neurolépticos, etc.), que parte da idéia de que certos sintomas se beneficiam de maneira eletiva e específica de determinados medicamentos, e que os quadros psicóticos implicam em distúrbios às vêzes de natureza vária. No entanto, também são feitos tratamentos combinados, sem nenhuma idéia diretriz, com o simples empirismo de aguardar um resultado qualquer. De tôda a forma, no domínio das associações terapêuticas reina grande confusão, merecendo nossa atenção apenas por se tratar de campo aberto para estudo.

Para esclarecimento das questões expostas tentaremos trazer, com base na literatura e na experiência pessoal, nossa modesta contribuição.

Num estudo assim é difícil escapar à miragem dos números, da percentagem, dos dados de tipo estatístico, que consideramos de valor muito discutível. A terminologia psiquiátrica é generosa demais, dando possibilidade a cada um de dizer o que quer. Os têrmos mais comumente utilizados, como esquizofrenia, neurose, etc., ocultam os mais diferentes conteúdos. Da mesma forma, qualificar de remissão, melhora, etc., o resultado da evolução de um caso, além de laborioso, não escapa a equívocos. Às vêzes, uma doença provoca uma espécie de dissecação das funções psíquicas, as quais evoluem diferentemente sob o impacto terapêutico. Cada uma delas deve ser avaliada separadamente e a apreciação sintética não é fácil; pelo menos, não podemos ter certeza da identidade dos pontos de vista encontrados na literatura. Outra ocorrência que constitui dificuldade para a estatística: tivemos pacientes que se internaram por delírio tóxico sôbre um fundo psicopático, ou reação depressiva em um quadro básico de distúrbios na conduta, ou ainda, quadros de agitação em oligofrênicos. Quê dizer do resultado terapêutico, se o delírio tóxico, a depressão ou a agitação desapareceram? Houve remissão? Os pacientes estão melhorados? Ou diremos que estão inalterados se nos referirmos ao quadro básico? Devemos, pois, esclarecer que, na consideração dos resultados terapêuticos, tomamos como ponto de referência os sintomas que provocaram o tratamento, mesmo que se trate de sintomas superpostos a um quadro básico.

Tentaremos uma observação sintética, uma sùmula, mas consideramos mais eficaz e mais eloqüente a análise do caso isolado, conceito que, sem ser fechado numa categoria, é também autêntica fonte de observações e conclusões generalizáveis. O que se segue são observações sôbre alguns casos tratados com fins exclusivamente terapêuticos. Não organizamos o tratamento tendo em vista um estudo, mas sim conforme as necessidades clínicas do paciente. Não procuramos demonstrar nenhuma tese; escolhemos para cada caso um determinado preparado, com base na literatura e em

nossa experiência, tentando superpor a tudo a verificação clínica. Procuramos analisar os casos também para tirar conclusões práticas, que nos possibilitaram melhor orientação na escolha de um dos preparados neurolépticos, cada dia mais numerosos. Após a clorpromazina, apareceram em psiquiatria e continuam a aparecer, sempre, novos produtos mais ou menos aparentados e é lícito perguntarmos se cada um deles tem alguma indicação que nos permita uma escolha precisa.

#### REVISÃO DA LITERATURA

Barsa<sup>5</sup> considera que os medicamentos psicotrópicos não curam doenças, mas sintomas, sendo, portanto, necessário associar vários produtos, correspondendo aos vários sintomas que possam coexistir no mesmo quadro. Os tranqüilizadores teriam ação sedativa e antipsicótica em graus diferentes. O autor reparte os fenotiazínicos em três grupos, conforme a estrutura química e as ações clínicas. O primeiro, grupo dimetil (clorpromazina, promazina, trifluopromazina), teria maior poder sedativo; o segundo, grupo piperazina (proclorperazina, tioproperazina, trifluoperazina, perfenazina, fluofenazina) teria maior poder antipsicótico; o terceiro, grupo da piperidina (mezapazina, ticridazina) ocuparia o segundo lugar como sedativo e o terceiro como antipsicótico. Do ponto de vista dos efeitos colaterais extrapiramidais, o segundo grupo é o mais forte. Segundo Barsa<sup>5</sup>, a reserpina é antipsicótica, mas com poder sedativo relativamente fraco. Muitos outros autores<sup>17, 45, 50</sup> tentaram classificações gerais dos agentes psicofarmacodinâmicos, ou, pelo menos, comparações entre algumas dessas substâncias.

Ao lado dos efeitos terapêuticos têm sido analisados os efeitos colaterais, os fenômenos acidentais e, especialmente, a síndrome extrapiramidal (SEP). A hepatite, complicação sobre a qual muito se escreveu desde o aparecimento das fenotiazinas, é deveras rara, mesmo em se tratando dos preparados mais incriminados. A experiência favorável neste sentido nos dá o direito de acreditar que ela está relacionada a defeito de indicação, ou de exame insuficiente do paciente antes da aplicação do tratamento. O mesmo poder-se-ia dizer das intercorrências hematológicas. Assim, no capítulo dos acidentes e complicações, permanecem em primeiro lugar na ordem de frequência as modificações da pressão arterial, o mal-estar geral de caráter psíquico ou somático e especialmente a SEP. Em que pese a noção corrente de impregnação, a menor incidência desta, ao lado dos efeitos curativos psiquiátricos, deve constituir a carta de recomendação de um bom neuroléptico.

A literatura sobre os neurolépticos, em quase 10 anos de existência, é, como dissemos, enorme. Estamos, porém, interessados apenas nos dados que possam de certo modo esclarecer o problema da especificidade dos diferentes preparados. Por mais de um autor já foi afirmado que os principais neurolépticos seriam: a clorpromazina, particularmente ativa nos estados de agitação; a levopromazina, com ação predominante nas melancolias agitadas; a proclorperazina, nos assim chamados estados psicóticos, com delírio e alucinações.

A *clorpromazina*, cronologicamente, não é apenas o primeiro dos neurolépticos; é, sem dúvida, um dos mais eficazes também. Constitui comumente o padrão pelo qual se comparam os neonatos da família. Desde o início de seu uso foi notado o papel ativo que exerce nas psicoses crônicas dissociativas e delirantes, como testemunham Delay e col.<sup>23</sup>, entre outros. Deshaies e col.<sup>28</sup> constataram a eficiência da clorpromazina em excitações de qualquer natureza (manias, estados oníricos, demências, etc.), guardando reservas quanto a ação sobre as depressões, embora o medicamento possa, em determinadas doses, reduzir a ansiedade e a agitação melancólica; registram ainda diminuição do delírio, com ou sem alucinações, mediante o rebaixamento global da atividade, do potencial energético e do nível afetivo-emocional. Racamier e col.<sup>55</sup> consideram a clorpromazina eficaz em 75% das esquizofrenias, com ação mais profunda (antipsicótica) que a simples ação sintomática. Solyom<sup>64</sup>, administrando durante 6 a 8 meses grandes doses de clorpromazina (até 300 mg diários), obteve 20% de remissões e 37% de remissões sociais em esquizofrênicos crônicos, inclusive de formas paranóide e simples. Letailleur e Dreyfuss<sup>45</sup> estudaram a progressão do desaparecimento do delírio sob influência da clorpromazina, estabelecendo a seguinte sucessão: 1) desaparecimento da tensão psico-afetiva; 2) desaparecimento das alucinações; 3) desaparecimento das idéias delirantes; 4) o paciente toma atitude crítica diante das idéias delirantes que havia apresentado. Segundo Deshaies e col.<sup>28</sup>, mesmo as doses de 100 a 300 mg de clorpromazina (doses essas ultrapassadas de muito na terapêutica atual), provocam em 50% dos casos a síndrome extrapiramidal. Letailleur e Dreyfuss<sup>45</sup> descreveram as crises oculóginas clorpromazínicas; Cattell e Malitz<sup>17</sup>, num estudo mais recente, enumeram, ao lado de várias complicações somáticas, parkinsonismo, convulsões, despersonalização, astenia e perda de contato com a realidade sob o efeito da clorpromazina.

A *proclorperazina* vem tendo lugar de grande destaque na terapêutica e na literatura. É considerada, por alguns, semelhante à clorpromazina, mas cinco vezes mais eficaz. No primeiro plano das indicações estão os estados de agitação de qualquer natureza, inclusive nos deficientes mentais. Mais notável, porém, seria o efeito desinibidor e ao mesmo tempo sedativo e hipnótico nos psicóticos crônicos carentes de iniciativa e de contato. É também considerada antidissociativa, capaz de restabelecer a coerência e a sintonia. De efeito surpreendente nas esquizofrenias paranóides de curso arrastado, seria menos ativa nas formas hebefreno-catatônicas; apresenta ação razoavelmente boa nos delírios crônicos alucinatorios e epilepsias com distúrbios de caráter<sup>13</sup>. Entre Stearns e Sahhar<sup>65</sup> e Broussolle<sup>13</sup> há divergência no que diz respeito aos estados depressivos, nos quais o primeiro encontra um efeito positivo da proclorperazina, que o segundo contesta formalmente. Divergem ainda esses autores a respeito da sonolência provocada pelo medicamento; o primeiro constata a sua presença, enquanto o segundo menciona como uma virtude do medicamento a sua ausência. O forte efeito extrapiramidal ninguém nega, sendo notada, às vezes, acentuada resistência às medicações antiparkinsonianas. Delay e col.<sup>24</sup> descreveram os acidentes nervosos da proclorperazina, descrevendo-os como uma síndrome excitomotora, identificada por Pierre Marie e Levi<sup>49</sup>, que aparece após as

encefalites e antes do aparecimento do parkinsonismo. Também podem surgir crises paroxísticas de movimentos anormais, espasmos tônicos e distúrbios do tono muscular mais ou menos persistentes. Em virtude desses distúrbios, Borel e col.<sup>9</sup> concluíram que o então novo medicamento não poderia substituir a clorpromazina e que seu uso seria muito restrito, limitado a certos estados depressivos. Atualmente, a proclorperazina continua sendo classificada entre as fenotiazinas de maior efeito extrapiramidal<sup>30</sup> Outros autores consideram que êsses distúrbios incidem em apenas um têrço dos casos tratados com proclorperazina, acrescentando que os efeitos colaterais serão menores se a medicação fôr associada à clorpromazina<sup>48</sup>

A *levopromazina* é recomendada na ansiedade, nos estados depressivos melancólicos e quando é necessária uma sedação mais forte<sup>14, 57</sup> Deschamps e Madre<sup>27</sup> a indicam na demência precoce (consideram êles longo e confuso o conceito de esquizofrenia), mencionando, que, depois de 4 a 8 dias, a dose de 400 mg pode melhorar o contato do doente com o meio, fazendo ainda desaparecer os sintomas catatônicos, que exemplificam com a agitação estereotipada. Com tratamento de manutenção de doses de 75 a 200 mg durante alguns meses nunca registraram SEP. As indicações mais comuns da levopromazina são a melancolia ou as depressões, visto que alguns autores consideram a clorpromazina capaz de provocar, não excepcionalmente, estados depressivos ou de acentuar os já existentes<sup>28, 34</sup>. Atribui-se também à levopromazina a vantagem de uma incidência menor de efeitos colaterais, especialmente a SEP.

A *trifluoperazina* é outra fenotiazina do grupo piperazínico de larga aceitação. É recomendada no delírio paranóide, ansiedade e depressões, pela sua capacidade de aumentar a atenção e a concentração<sup>44</sup>; considerada superior a qualquer outro método de terapia das alucinações auditivas<sup>38</sup>; preferida nas esquizofrenias paranóides e hebefrênicas, nas quais o delírio e as alucinações desaparecem rapidamente<sup>29</sup>. É notável a ação que lhe é atribuída como estimuladora da atividade, ao passo que bitolaria em normas razoáveis de ação os hiperativos<sup>29, 68</sup>. Costa e Hoffman<sup>20</sup> consideram-na mais eficaz do que a clorpromazina no alcoolismo, fazendo menção de que atua melhor nas intoxicações que nos quadros confusionais. As restrições são pela SEP que produz, pelo fato de que agiria mais sôbre o comportamento do que sôbre a psicose essencial e que a melhora seria puramente sintomática, persistindo as alucinações<sup>31</sup>. Hollister e col.<sup>35</sup>, mais otimistas, enumeram como vantagens a ausência da supersedação ou outras complicações sérias; Brooks e Donald<sup>12</sup>, porém, chamam a atenção para o fato de que a SEP forte impõe, às vêzes, a interrupção do tratamento e aconselham prudência.

Outros preparados fenotiazínicos, sem grandes indicações especiais, geram intensa SEP, o que diminui o seu interêsse. Para a *fluofenazina*, por exemplo, Hankoff e col.<sup>32</sup> registram, para mais de 5 mg, 25% dos casos com SEP e Reznikoff<sup>59</sup> para mais de 10 mg, 50%, ao passo que a dose considerada útil estaria entre 2,5 e 20 mg. Darling e col.<sup>21</sup> acham os efeitos colaterais dêste fenotiazínico maiores do que os da trifluoperazina. A

*acepromazina* teria um campo de ação superponível ao da clorpromazina<sup>23</sup>, com efeitos qualitativos idênticos, mas quantitativamente maiores<sup>11</sup>. A *promazina* tem, para Carvalho e col.<sup>14</sup>, uma ação sensivelmente igual a outras fenotiazinas na agitação, delírios e distúrbios da percepção. Rathod<sup>56</sup> considera-a mais fraca que a clorpromazina; Kjenaas e McHugh<sup>37</sup> dão-lhe pouca significação clínica. A *perfenazina* parece fazer-se notar, ao menos para alguns autores<sup>10, 30, 63</sup>, especialmente por seus efeitos colaterais. Para a *tioridazina*, Brandup<sup>10</sup> assinala SEP persistente (18 a 24 meses). O preparado *Clorprotixene* merece atenção como antidepressor e tranqüilizante, tendo ação semelhante à dos inibidores da monaminoxidase<sup>54, 60</sup>; sua fórmula é semelhante à da clorpromazina. Vários outros compostos são estudados. O n.º 2, vol. 22, 1961, da revista *Diseases of Nervous System*, por exemplo, é quase inteiramente dedicado à *carfenazina*, cujas indicações seriam as esquizofrenias crônicas hipodinâmicas, ou mesmo, o tratamento eletivo das esquizofrenias crônicas em geral.

Aparecem ainda medicamentos não fenotiazínicos (haloperidol, p. ex.) com efeitos terapêuticos e colaterais semelhantes, os quais não têm ainda um lugar bem estabelecido na clínica diária.

A *reserpina*, de composição química também bastante diversa, é contemporânea da clorpromazina e já foi amplamente comparada a esta. A opinião mais corrente é a de que exerce ação mais fraca nas agitações, assim como nos delírios e no comportamento psicótico. Encontramos, porém, observações segundo as quais desaparecem rápida e dramaticamente os sinais de catatonia, concomitantemente com as vivências delirantes e as alucinações, mesmo depois do malôgro das fenotiazinas, electrochoque ou insulinoterapia<sup>33</sup>; há modificações extraordinárias em esquizofrênicos<sup>48</sup>; os efeitos colaterais são menores que os da clorpromazina<sup>6, 28</sup>; foram, porém, registrados SEP, crises oculógiras e depressões<sup>34</sup>.

Na *comparação entre os neurolépticos*, os autores não concordam sempre. M. Bleuler<sup>8</sup> acha que a clorpromazina tem indicações idênticas às da reserpina: nos estados de agitação, tensão, agressividade, disforia. Vogt<sup>67</sup> também constata a identidade de ação clínica entre a clorpromazina e a reserpina, sem a possibilidade de formular indicações diferentes, notando que, em doses diárias eqüivalentes (250 e 600 mg de clorpromazina para 10 e 25 mg de reserpina), a última provoca maiores efeitos indesejáveis. Deshaies<sup>28</sup> relata maior efeito terapêutico global na clorpromazina, em relação à reserpina. Rees<sup>57</sup> considera a clorpromazina superior à promazina, à acetilpromazina e à mepazina, apresentando as duas últimas, efeitos colaterais mais graves. As fenotiazinas do grupo piperazínico (*perfenazina*, *proclorperazina*, *trifluoperazina*) seriam agentes terapêuticos mais enérgicos e menos tóxicos, mas com SEP mais profunda. Especialmente nos esquizofrênicos inertes, parados, êstes últimos medicamentos seriam superiores<sup>57</sup>. Em troca, Letch e col.<sup>47</sup> não notam, do ponto de vista estatístico, diferença significativa entre clorpromazina, promazina, acetilpromazina ou metotrimeprazina. Childers<sup>18</sup>, usando doses diárias eqüivalentes de clorpromazina (250 mg), trifluoperazina (10 mg) e de fluofenazina (5 mg) não

encontrou efeitos específicos, inclusive negativos. Casey e col.<sup>16</sup> comparam a clorpromazina com a trifluoperazina, mepazina, proclorperazina, perfenazina e fenobarbital, considerando que as fenotiazinas têm ação nitidamente superior ao fenobarbital e que, entre elas, a mepazina é mais fraca; as quatro outras combatem a projeção paranóide, os distúrbios motores e da percepção e o autismo; a SEP é mais acentuada com a proclorperazina e a perfenazina.

Destas citações pode-se concluir, portanto, que a literatura fornece orientação relativamente boa sobre a terapia neuroléptica. Encontramos nela, porém, contradições muitas vezes essenciais e estamos convictos de que elas se devem à grande variabilidade das reações individuais, à imprecisão do vocabulário psiquiátrico e às técnicas diferentes de investigação, que cobrem apenas aspectos unilaterais e divergentes. De qualquer modo, não podemos dispensar a verificação, mesmo de dados que pareçam bastante bem estabelecidos.

*Material e método* — Procuramos agrupar os nossos pacientes em categorias as mais homogêneas possíveis, tomando algumas vezes como critério de escolha, apenas o sintoma dominante. Escolhemos então, estados de agitação, síndromes catatônicas, de desagregação, delirantes, reações num fundo de distúrbios na conduta e síndromes obsessivo-fóbicas. Os quadros depressivos puros foram excluídos por terem sido tratados com outra classe de medicação. Os quadros depressivo-delirantes foram juntados aos delírios. Não faremos referências aos quadros agudos de agitação, que cedem ao tratamento em alguns dias; tomamos, porém, em consideração as agitações de caráter mais rebelde ou os surtos de agitação num fundo de deficiência mental. Todos os casos expostos se referem ao período de 1960-1961.

*Resultados* — Globalmente, obtivemos os resultados constantes da tabela 1.

Tabela 1 — RESULTADO DO TRATAMENTO (EM NÚMERO DE PACIENTES) COM NEUROLÉPTICOS

<i>Resultados</i>	<i>Clorpromazina</i>	<i>Levopromazina</i>	<i>Proclorperazina</i>	<i>Reserpina</i>	<i>Trifluoperazina</i>
Curados . . . . .	11	11	2	2	0
Melhorados ..	12	12	4	3	3
Inalterados ..	6	7	4	1	1
Piorados . . . . .	0	0	2	0	1

Clorpromazina e levopromazina — Num estudo comparativo entre a clorpromazina e a levopromazina verificamos que os algarismos representativos dos curados, melhorados e inalterados são sensivelmente iguais (tabela 2). Se considerarmos as complicações também não encontraremos grandes diferenças entre os dois produtos; não tivemos em nenhum dos casos distúrbios hepáticos ou sangüíneos; a bradicinesia intestinal com constipação foi comum aos dois, não tomando formas alarmantes. Conforme a tabela 3, também do ponto de vista da SEP, seus efeitos são sensivelmente idênticos. A duração média do tratamento é também semelhante nos dois medicamentos (tabela 4). A dose de clorpromazina é deveras maior que a de levopromazina (tabela 5). Não consideramos, contudo, que este seja um fator significativo. Entre a dose de clorpromazina e a de levopromazina pode-se estabelecer certa equivalência, que funciona igualmente para os efeitos terapêuticos ou tóxicos. Não devemos considerar que o efeito de um seja mais poderoso que o do outro, ou pelo menos, não podemos considerar a diferença de doses úteis como vantagem ou desvantagem terapêutica; achamos mais legítimo considerar mais poderoso um medicamento que, para uma dose igual ou equivalente, determine efeitos terapêuticos mais intensos ou mais numerosos. Nesse sentido os dados estatísticos não nos permitem optar pela clorpromazina ou pela levopromazina.

A instalação dos efeitos extrapiramidais parece ser mais suave e mais lenta com o uso da levopromazina. Tivemos, em troca, na levopromazina como também na clorpromazina, casos em que a SEP escapou totalmente ao controle médico; nem a redução ou supressão do medicamento nem a administração de antiparkinsonianos deram resultados com a rapidez esperada. Em alguns casos, por motivos desconhecidos, talvez uma sensibilidade pessoal, a substituição de um neuroléptico por outro produz efeitos surpreendentemente bons. Isto ocorre com as duas medicações em aprêço de modo recíproco, ficando ainda comprovada a sua equivalência de ação. Como na literatura muito se insiste sobre o êxito da levopromazina em melancolias, fomos tentados a lhe dar preferência nestes casos, mesmo porque notamos certa tendência depressora da clorpromazina. Esta seria mais uma das poucas diferenças entre elas.

Proclorperazina — Nossa experiência com a proclorperazina é bastante limitada, apesar do grande interesse que a literatura a esse respeito nos despertou; alguns acidentes durante o tratamento nos impuseram certa reserva quanto ao seu uso intensivo. Dos 12 pacientes tratados, tivemos apenas 2 remissões, 4 melhoras e 2 agravamentos do quadro. As remissões ocorreram em síndromes esquizofrênicas hebefrênicas; as melhoras em um oligofrênico, dois epiléticos e numa síndrome esquizocatatônica; os casos piorados eram um delirante tóxico e um oligofrênico com manifestações paranóides.

Num caso de esquizofrenia catatônica em que foi tentado o tratamento, após 6 dias de administração da proclorperazina (a dose máxima atingida sendo 37,5 mg), o aparecimento de um estado de grande inquietação impôs a interrupção do tratamento.

Num dos casos de agravamento, após 42 dias de proclorperazina, ao lado de delírio e incoerência, surgiu grande agitação com agressividade, determinando a interrupção do tratamento; para uma idéia mais precisa, acrescentamos que nesse paciente a dose máxima de 125 mg foi atingida depois de 22 dias de aumento progressivo e foi administrada durante 11 dias. Sinais de inquietação determinaram a diminuição progressiva e, após 9 dias, a suspensão total do medicamento. Este paciente não apresentou complicações do tipo extrapiramidal ou somático em geral.

Em um segundo paciente, o tratamento começou com 50 mg de proclorperazina, com elevação, depois de 5 dias, para 75 mg e, depois de outros 6 dias, para 100 mg. Forte síndrome extrapiramidal determinou, após 6 dias, a diminuição para 75 mg e, após ainda 5 dias, a suspensão, por causa de uma grande agitação.

Consideramos que nenhum destes casos sofreu tratamento intempestivo ou tinha contra-indicações especiais para um tratamento com neurolépticos. Portanto, o agravamento representa puramente um acidente na terapia com a proclorperazina. Em outros dois casos considerados estacionários, psiquiátricamente (uma síndrome obsessivo-fóbica e uma esquizofrenia simples), com doses reduzidas de proclorperazina (respectivamente, 30 e 50 mg) administradas durante longo tempo, apareceram inquietação, queixas cenestopáticas, desadaptação, que cederam depois da suspensão do medicamento. Estes resultados impediram de preferir a proclorperazina em relação a outros neurolépticos. Mesmo nos casos em que é necessária uma ativação do paciente, a utilizamos com extrema prudência e especialmente se a clorpromazina ou a levopromazina malograram.

Trifluoperazina — Com este neuroléptico tivemos também incidentes, alguns graves. Os distúrbios foram (em 3 casos) de ordem somática, com marcada e alarmante arritmia cardíaca e dispnéia, em pacientes sem alteração orgânica prévia. As doses atingidas foram pequenas, até abaixo de 25 mg, dose esta referida na literatura como sendo o limite inferior da dose ótima (25 a 35 mg, podendo ir até 60 mg). A administração foi brusca apenas em um dos casos, no qual foi atingida a dose de 26 mg em dois dias, apresentando o paciente agitação, confusão, síndrome extrapiramidal forte e persistente. Em outro paciente foi administrada dose menor (15 mg), com aumento da dose lentamente; neste, a trifluoperazina não surtiu efeito, nem em 60 dias, período durante o qual a síndrome de referência (como era o caso), deram bons resultados com a levopromazina e a clorpromazina.

Reserpina — Nos estados de agitação tivemos bons resultados com a reserpina em doses de 5 a 15 mg durante 30 a 60 dias. O efeito não foi mais rápido do que aquele obtido com os fenotiazínicos, mas, sem poder explicar por quê, registramos o efeito sedativo da reserpina em pacientes nos quais a clorpromazina ou a levopromazina não tiveram os efeitos desejados. Observamos também com satisfação a ausência de efeitos colaterais

notáveis. Em dois casos, porém, após respectivamente 60 e 40 dias de tratamento, instalou-se um estado depressivo franco.

Em um dêles (parafrenia com agitação) a depressão cedeu após uma semana de interrupção da reserpina; no outro (psicose maniaco-depressiva), a depressão mostrou-se mais rebelde, porém, em outro surto maniaco do paciente o tratamento com a levopromazina levou-o também a um estado depressivo.

Não podemos atribuir com certeza aos medicamentos o efeito depressor, pois pode ser uma forma de evolução do caso respectivo.

A evolução de um de nossos pacientes poderá dar sugestões interessantes: apresentava uma agitação com produção delirante abundante, muito prolixa e incoerente, com conteúdo de grandeza; o aspecto era mais de um delírio de paralisia geral, mas não havia nem suspeita de lues; após 15 dias de clorpromazina e levopromazina passou-se para a reserpina; em 5 dias, a 8 mg, começou a diminuir a agitação; após 17 dias, embora ainda desordenado e logorréico, o paciente estava incomparavelmente mais tranqüilo e tinha começado a ser mais discreta a enunciação das idéias delirantes (dose então de 14 mg); diminuída a dose para 12 mg a excitação aumentou outra vez. Após 45 dias com 10 mg, o comportamento era bom e as idéias delirantes não apareciam mais, espontaneamente. Depois de 60 dias de tratamento, o paciente critica as idéias delirantes anteriores. Eis como a reserpina determinou uma remissão, conforme o esquema já descrito<sup>45</sup>, para delírios.

*Conclusões* — A análise, embora sumária, de nosso material, permite-nos concluir que a nossa preferência recai, dentre outros preparados, na clorpromazina, na levopromazina e na reserpina, nesta ordem de escolha, devido à freqüência e solidez dos efeitos e à reduzida gravidade dos efeitos colaterais. Os bons resultados nos estados delirantes nos dão o direito de administrar com confiança êstes preparados. Se êles malograrem podemos tentar, com prudência, a trifluoperazina ou a proclorperazina.

Não temos razões para associar vários neurolépticos, pois não podemos isolar indicações específicas para cada um dêles, para justificar uma associação. Para a ansiedade existem medicamentos apropriados, que consideramos úteis associar aos neurolépticos, em presença dêste sintoma. É bem verdade que às vêzes um preparado tem êxito em casos nos quais outros falharam, porém, isto não é indício seguro da atividade eletiva. Talvez a evolução da doença ou o estado do paciente esteja numa fase tal que haja maior sensibilidade ao tratamento naquele momento.

Sem dúvida, é necessário que, seguindo as sugestões dos que experimentaram um medicamento, façamos a verificação de suas possibilidades. É igualmente necessário proceder com prudência e sem prejuízo nenhum para o paciente, quer por omissão, quer por excesso.

Tabela 2 — COMPARAÇÃO ENTRE A CLORPROMAZINA E A LEVOPROMAZINA: RESULTADO DO TRATAMENTO EM PACIENTES AGITADOS E DELIRANTES (NÚMERO DE PACIENTES)

<i>Resultados</i>	<i>Agitados</i>		<i>Delirantes</i>	
	<i>Clorpromazina</i>	<i>Levopromazina</i>	<i>Clorpromazina</i>	<i>Levopromazina</i>
Curados .....	1	1	10	7
Melhorados ...	3	4	9	6
Inalterados ....	2	1	3	5

Tabela 3 — COMPARAÇÃO ENTRE A CLORPROMAZINA E A LEVOPROMAZINA: PERCENTAGENS DE SEP, SEGUNDO A INTENSIDADE

<i>SEP</i>	<i>Clorpromazina</i> (%)	<i>Levopromazina</i> (%)
+++	34,5	30,0
++	13,7	16,6
+	13,7	10,0

Tabela 4 — COMPARAÇÃO ENTRE A CLORPROMAZINA: DURAÇÃO MÉDIA (EM DIAS) DO TRATAMENTO

<i>Resultados</i>	<i>Clorpromazina</i>	<i>Levopromazina</i>
Curados .....	89,1	71,8
Melhorados ....	83,1	72,2
Inalterados ...	81,6	90,0

Tabela 5 — COMPARAÇÃO ENTRE A CLORPROMAZINA E A LEVOPROMAZINA: RESULTADOS TERAPÊUTICOS DE ACÓRDO COM A DOSE (NÚMERO DE PACIENTES)

Resultados	Clorpromazina		Levopromazina	
	< 800 mg	800 a 1600 mg	150 a 400 mg	400 a 700 mg
Curados .....	1	10	3	8
Melhorados ...	7	5	2	10
Inalterados ...	0	6	3	4

#### MÉTODOS DE TRATAMENTO. SÍNDROME DE IMPREGNAÇÃO

Os perigos da terapêutica com os neurolépticos (acidentes de terapia, efeitos colaterais) são relativamente reduzidos, fato este que permitiu aos pesquisadores manipularem com muita ousadia os medicamentos desta família. Utilizam-se às vezes doses muito elevadas de neurolépticos, quando as menores não produzem o efeito desejado. Em casos agudos, como num surto de agitação ou numa confusão mental, a posologia é adaptada à evolução dos sintomas. Mesmo quando se inicia a terapia com uma dose de ataque, aumenta-se a dose com prudência, mas sem receio. Uma vez obtido o efeito desejado, usualmente a sedação ou clarificação da consciência, a dose é diminuída e logo abandona-se o tratamento.

Nos casos crônicos, ou melhor ainda, naqueles nos quais intervêm sintomas do tipo delírio e alucinações, o desenvolvimento da terapia torna-se mais problemático. São necessários meses de tratamento, com paciência e perseverança. Surgem nestes casos questões, tais como, até onde vamos elevar a dose, quando vamos iniciar a diminuição e quando terminar o tratamento. Muitas vezes a indicação é formulada, em essência, da seguinte maneira: administram-se doses progressivas de neurolépticos até a obtenção do resultado ótimo e depois diminui-se progressivamente a quantidade até uma dose de manutenção, que é administrada durante alguns meses. Mas, como avaliar o "resultado ótimo", em que ritmo deve-se elevar ou diminuir a dose, como se calcula a dose de manutenção e quanto tempo o paciente permanece com ela, são perguntas que ficam.

Na procura de um critério válido para dirigir o desenvolvimento da cura neuroléptica, alguns autores preconizam a assim chamada "síndrome de impregnação". Desde os primeiros tratamentos neurolépticos, registraram-se os efeitos extrapiramidais, considerados como efeitos colaterais, complicação desagradável, que os autores procuraram e procuram ainda evitar. Mas outros autores vêem na síndrome extrapiramidal um teste de eficácia

do neuroléptico. Delay e col.<sup>23, 34</sup>, seguidos por vários outros <sup>26, 53</sup>, observam que a SEP (síndrome extrapiramidal) acompanha os efeitos positivos da terapia neuroléptica. Comparando a atividade de vários produtos, alguns autores acham que aqueles com ação parkinsogênica mais acentuada são, também, os mais eficazes no combate às psicoses. Destarte, há autores que tomam a aparição da SEP como índice de reatividade fisiológica do paciente. Como, em alguns casos, a melhora da psicose não surge logo, foi proposta a administração do neuroléptico até a obtenção da SEP. Almeida<sup>2</sup> diz: "a partir daí (1.500 mg de clorpromazina), elevamos 100 mg cada 8 a 10 dias, até atingir a síndrome de Parkinson mais intensa possível" Sem dúvida, a SEP constitui um sinal indiscutível de que o organismo está respondendo diante da ação do medicamento, assim como as convulsões indicam a reação do organismo sob o impulso do electrochoque. Uma vez obtida esta prova, vamos manter o paciente em estado de impregnação certo tempo, usualmente bastante longo, para realizar a cura da psicose.

Eis, por exemplo, como recomendam Pacheco e Silva e col.<sup>52</sup> a impregnação com clorpromazina: de perfeita indicação, por assim dizer específica, nas esquizofrenias, nos estados de agitação de qualquer natureza, nas síndromes delirantes agudas e quase todos os quadros neuróticos. " A dose inicial é de 300 mg, sendo aumentada até 600 mg, nível no qual se esperam 6 dias. Se não aparecerem os sinais de impregnação, aumenta-se até 800 mg e outra vez espera-se uma semana. Se necessário, aumenta-se a dose até 2000 mg (num caso 2200 mg). Uma vez obtida a síndrome de impregnação, mantém-se a dose durante 15 a 30 dias e depois diminui-se gradativamente, 200 mg diariamente, até uma pequena dose de manutenção de 25 mg por dia. No total, o tratamento dura de 45 a 60 dias e para alguns autores até 180 dias. Concluem que: "parece ser necessário atingir o quadro de impregnação para o bom êxito terapêutico" Descrevendo esta síndrome em três fases. Na primeira (500 a 600 mg de clorpromazina diários) aparecem sonolência, sensação de fraqueza, fadiga, dores musculares, estado vertiginoso, angústia, ansiedade, mal-estar, fâcies largactílico, modificações do pulso, pressão arterial e temperatura, distúrbios respiratórios e digestivos, sudorese, lacrimejamento, alterações. A segunda fase (600 a 1200 mg) é a franca impregnação, com síndrome parkinsoniana, fâcies típica, tremor, perda dos movimentos automáticos, rigidez muscular, sialorréia. Na terceira fase, de diminuição progressiva da dose, o paciente apresenta inquietação, impulsões, agressividade, mal-estar, inquietação psicomotora, deambulação, distúrbios cenestésicos, distúrbios de conduta.

Note-se que o que foi descrito como síndrome de impregnação constitui um impressionante cortejo de sintomas psíquicos e somáticos, que em si, sem a doença básica, são de natureza a solicitar tôda a atenção do terapeuta. Sem dificuldade nenhuma percebemos que a síndrome de impregnação é definida apenas por sinais negativos, sintomas de doenças, que se superpõem à doença que motivou o tratamento. Nenhum índice de melhora tem lugar neste quadro sombrio. Os sinais do processo curativo dificilmente podem, às vêzes, ser percebidos, antes de afastada a cobertura grossa da síndrome de impregnação.

Devemos salientar que o que aparece em primeiro plano no quadro da impregnação é a síndrome extrapiramidal. Em geral os autores mencionam sintomas da série do parkinsonismo (anomalias da postura, hipertonia muscular, tremor de extremidades, fala peculiar, fácies rígida e sialorréia), sintomas chamados discinéticos (espasmos, interessando antes a musculatura facial e do pescoço, trismo, dificuldade da fala e deglutição, tiques faciais e mandibulares, movimentos dos lábios e língua, crises oculógiras) e acatisia (impossibilidade de ficar sentado). Muitas vèzes é difícil separar em tais categorias os sinais extrapiramidais. Em nossos pacientes, os sintomas agrupados sob o nome de discinesias apareceram mais raramente, e a acatisia acompanhou a síndrome parkinsoniana, persistindo após o desaparecimento dos outros sinais. Nossas observações neste sentido são semelhantes às assinaladas por Sarwer-Foner<sup>62</sup>. Mas, em geral, achamos mais indicado falar sôbre síndrome extrapiramidal, incluindo de um lado os distúrbios mais persistentes do tipo parkinsoniano e de outro as crises excito-motoras de tipo discinesias. Tais manifestações, portanto, caracterizam a síndrome de impregnação.

*Fatores que interferem na instalação da síndrome extrapiramidal* — O estabelecimento da SEP no tratamento com neurolépticos não é uniforme e constante. Como podemos inferir da análise da tabela 6, nos pacientes tratados com clorpromazina, há evidente relação entre as doses grandes e a SEP. Já nos pacientes tratados com a levopromazina, a percentagem de SEP intensa é menor para as doses reduzidas, mas, para as grandes, ainda persiste uma percentagem elevada de casos sem SEP. O fato de que um paciente com 750 mg de levopromazina, administrada por muito tempo, não apresentou SEP, mostra que não há relação simples de proporcionalidade entre a grande dose e o aparecimento desse distúrbio. Com a proclorperazina, abaixo de 75 mg não obtivemos SEP. Podemos concluir então que há, sem dúvida, uma relação entre as doses de neurolépticos e a SEP, mas tal relação não segue leis precisas nem pode explicar totalmente o processo.

Tabela 6 — RELAÇÃO ENTRE A INTENSIDADE DA SÍNDROME EXTRAPIRAMIDAL E AS DOSES ADMINISTRADAS

SEP	Clorpromazina		Levopromazina		Proclorperazina	
	< 1.000 mg	> 1.000 mg	< 400 mg	> 400 mg	< 75 mg	> 75 mg
+++	3 (20,0%)	7 (50,0%)	1 (12,5%)	8 (38,0%)	0	2 (25,0%)
++	1 (6,6%)	3 (21,4%)	2 (25,0%)	3 (14,0%)	0	0
+	2 (13,3%)	2 (14,7%)	1 (12,5%)	2 (9,5%)	0	3 (37,5%)
—	9 (60,0%)	2 (14,7%)	4 (50,0%)	8 (28,0%)	4 (100%)	3 (37,5%)

Tabela 7 — RELAÇÃO ENTRE A DURAÇÃO MÉDIA (EM DIAS) DO TRATAMENTO E A INTENSIDADE DA SÍNDROME EXTRAPIRAMIDAL

<i>SEP</i>	<i>Clorpromazina</i>	<i>Levopromazina</i>	<i>Proclorperazina</i>
+++	117,0	67,7	85,0
++	75,0	68,0	60,5
+	77,5	38,3	101,0
—	87,2	83,8	31,0

A duração média do tratamento foi de 94,4 dias para a clorpromazina, 75,1 para a levopromazina e de 75 para a proclorperazina. A duração do tratamento em relação à intensidade da síndrome extrapiramidal é apresentada na tabela 7. Estes algarismos são totalmente inespecíficos. Deveras, a duração prolongada do tratamento pode significar ou uma subida muito lenta da dose, o que em geral contribui para diminuir as possibilidades de instalação da SEP, ou, pelo contrário, um grande acúmulo de medicamentos, o que pode favorecer o aparecimento desta síndrome. Um tratamento curto pode significar antes que os efeitos colaterais, que necessariamente não foram SEP, impuseram a suspensão do tratamento. Tivemos, por exemplo, três pacientes cujo tratamento com a proclorperazina foi interrompido aos 6, 14 e 20 dias, devido a uma forte agitação; apenas um destes casos apresentava SEP. Em alguns pacientes a terapia foi interrompida com 14, 15 e 30 dias de tratamento com clorpromazina, porque remeteram e num outro caso foi suspensa depois de 30 dias, devido à SEP, especialmente à grande ansiedade, passando para a levopromazina. Não podemos, portanto, estabelecer relação entre a duração do tratamento e a SEP

Recomenda-se iniciar o tratamento com doses pequenas e subir lentamente para evitar os efeitos colaterais. A experiência nos permite confirmar tal indicação, mas não podemos esperar evitar sempre a SEP agindo deste modo.

Em um dos casos mais desagradáveis e mais rebeldes à terapia anti-parkinsoniana, efetuamos uma elevação bastante lenta da dose, chegando em 42 dias à dose de 1200 mg de clorpromazina. Outro caso de intenso SEP sob tratamento com a levopromazina levou 28 dias para chegar a 400 mg. Outro paciente teve SEP com 500 mg de clorpromazina, dose alcançada em 21 dias.

A estes casos podemos opor aqueles nos quais se iniciou o tratamento com uma grande dose de ataque, sem que o paciente apresentasse a referida síndrome. Sustentamos, contudo, a indicação — especialmente no caso de

alguns preparados como a trifluoperazina e a proclorperazina — de começar com doses reduzidas (2 a 5 mg para a primeira e 10 a 20 mg para a segunda) e não subir bruscamente. Pelo mesmo motivo, recomendamos, mesmo nos casos de pacientes agitados, nos quais é necessária intervenção maciça desde o início, escolher neurolépticos com efeitos extrapiramidais mais reduzidos (levopromazina, clorpromazina).

Há um fato de observação indiscutível: existe relação entre a natureza do medicamento e sua capacidade de gerar a SEP.

Não temos nenhum argumento de ordem anamnésica ou fisiopatológica para considerar que haja predisposição do paciente para a SEP. Se existir suscetibilidade individual, não sabemos o que é que a determina nem em que consiste. Também não verificamos nenhuma relação entre certas síndromes psiquiátricas e a síndrome extrapiramidal.

*A síndrome extrapiramidal como critério de sistematização do tratamento com neurolépticos* — Devemos frisar bem que nenhum autor atribui à SEP um papel positivo direto no tratamento; ele aparece apenas como uma prova de que o medicamento está agindo.

Os autores que tentam avaliar o efeito curativo dos neurolépticos apenas com base nos critérios semiológicos psiquiátricos encontram, sem dúvida, dificuldades. Alguns sintomas desaparecem durante o tratamento, outros persistem; às vezes uma agitação ou um delírio desaparecem, mas logo que a dose do medicamento diminui, reaparecem. É, portanto, difícil padronizar o tratamento, quer na duração ou na dose, pois surgem hesitações, recuos, modificações, desigualdades, etc. Poder-se-ia admitir que o caminho mais fácil seria dirigir o tratamento conforme o critério indireto, do aparecimento da síndrome extrapiramidal, mas este critério não é menos empírico e inseguro. Vimos que as doses diárias de clorpromazina oscilam entre 600 e 2200 mg, a duração da cura entre 45 e 60 dias, até 180 dias. Não podemos saber exatamente em que estado aparecerá o objeto de nosso tratamento, quando o retirarmos do incubador opaco, que nos impede de o observar diretamente. Em caso de insucesso poder-se-ia indagar, por exemplo, se a desimpregnação (diminuição progressiva para finalizar o tratamento) não foi prematura, mas só poderíamos entender este fato depois de tê-la efetuado, quando a atividade psíquica não está mais alterada pelo próprio efeito do tratamento. Não temos, portanto, razões para considerar a síndrome extrapiramidal como meio mais seguro do que o exame psiquiátrico para seguir a evolução do tratamento.

A SEP nos mostra que o organismo é sensível aos medicamentos, mas nos impede, de fato, de perceber a evolução dos distúrbios psíquicos que determinaram a instituição do tratamento. Muitas vezes uma síndrome delirante desaparece com o tratamento, mas surge, provocado pela impregnação, um quadro ansioso melancoliforme.

A impregnação é, na intenção dos que a recomendam, um critério quantitativo, isto é, aquela dose necessária para provocar os efeitos que a caracterizam. Mas esta quantidade que nos fornece este critério é muito

arbitrária. Também o tempo em que deve ser mantido o sistema nervoso "impregnado" é empírico, pois é difícil prever, num paciente com o quadro desvirtuado pelos efeitos colaterais dos medicamentos, qual seria a duração certa deste estado, para que, quando já com a dose reduzida e sem estes sintomas, se tivesse beneficiado da terapêutica.

A síndrome de impregnação, ou melhor dito, a síndrome extrapiramidal, não pode representar um critério de sistematização da terapia pelos neurolépticos, pois não permite apreciação da dose e duração menos arbitrária do que qualquer outro critério. Além disso, constitui um conjunto de sinais e sintomas muito desagradável para o paciente, às vezes mesmo insuportável, podendo determinar fraqueza extrema, tentativas de fuga, etc.

*O valor da síndrome de impregnação* — Vamos analisar alguns algoritmos referentes a pacientes que fizeram tratamento com neurolépticos na Casa de Saúde Tremembé. Em 29 pacientes tratados com grandes quantidades de clorpromazina (a dose máxima sendo entre 500 e 1600 mg), 10 apresentaram SEP intensa, 4 SEP média e 4 SEP discreta como intensidade e duração, enquanto 11 pacientes não apresentaram nenhum sinal extrapiramidal notável. O número de remissões foi maior nos pacientes que não apresentaram SEP, do que nos demais (tabela 8). Para a levopromazina e proclorperazina, a mesma situação. Com a trifluoperazina tivemos uma só SEP intensa, com agravamento mental, com SEP média um paciente melhorado e um inalterado e sem SEP, dois melhorados. Com a trifluopromazina uma única SEP intensa inalterada e uma SEP média melhorada. Dos 6 pacientes tratados com a reserpina (5 a 15 mg de dose máxima) nenhum teve SEP, porém, houve 2 remissões e 3 melhoras.

Tabela 8 — RESULTADOS DO TRATAMENTO COM NEUROLÉPTICOS, EM RELAÇÃO À INTENSIDADE DA SÍNDROME EXTRAPIRAMIDAL (NÚMERO DE PACIENTES)

SEP	Clorpromazina				Levopromazina				Proclorperazina			
	C	M	I	P	C	M	I	P	C	M	I	P
+++	2	6	2	0	1	4	4	0	0	1	0	1
++	0	0	4	0	2	2	1	0	0	0	0	0
+	3	1	0	0	2	1	0	0	2	0	1	0
—	6	5	0	0	6	5	2	0	0	3	3	1

C, curados; M, melhorados; I, inalterados; P, piorados.

A proclorperazina, considerada por alguns como antipsicótico superior à clorpromazina e à levopromazina, ocupa um lugar reduzido em nossos casos, o que nos fez preferir outros medicamentos. Em 4 pacientes, foi necessário administrar antiparkinsonianos e, em 3, interromper o tratamento. Tivemos 2 casos com SEP intensa entre 12 pacientes tratados. Mas, sem que a dose fosse excessiva nem a administração brusca, 2 pacientes (um com 100 mg e outro com 125 mg) apresentaram piora do estado psíquico (um deles ao lado de SEP intensa). Como nossas observações sobre a proclorperazina são divergentes de uma parte da literatura, consideramos de nosso dever completar nossas observações a esse respeito.

Somando os pacientes tratados com neurolépticos (84), registramos 35 casos com SEP intensa e média, entre os quais 5 (14,3%) remissões, 15 (42,9%), melhoras, 13 (37%) inalterados e 2 (5,7%) piores; enquanto nos pacientes (49) com SEP discreta ou sem a mesma, tivemos 21 (42,8%) remitidos, 20 (40,8%) melhorados, 7 pacientes (14,2%) inalterados e 1 (2%) piorado. Os algarismos são categoricamente a favor do tratamento sem síndrome extrapiramidal, pois, dos pacientes tratados, 83% dos que apresentaram SEP discreta ou nula remitiram ou melhoraram e apenas 58,2% dos que tiveram SEP média ou intensa tiveram os mesmos resultados.

A análise dos casos individuais torna-se mais viva e convincente no sentido de ser evitada a síndrome extrapiramidal. Em geral, esta síndrome provoca grande alerta nos pacientes. É impressionante o pânico que se instala quando aparecem estas surpreendentes modificações motoras.

O paciente L.A.F., oligofrênico com distúrbios de conduta, apresentou, no 3.º dia de tratamento com a clorpromazina, à dose de 300 mg, um espasmo de torção do pescoço e cabeça. Com uma expressão de horror tentou pedir ajuda ao médico; o falar alterado e fraco assustou-o ainda mais e repetia "não sei o que é que há comigo; não sei o que tenho." Depois, sedado, limitou-se a olhar para o médico, com os olhos cheios de lágrimas e uma expressão de desespero e dor infinita. Tal acidente constitui verdadeiro choque psíquico para o paciente. Outro paciente (F.C.), sob o efeito das discinesias provocadas pela trifluoperazina, apresentou verdadeira agitação psicomotora, com gritos inarticulados de pânico.

A síndrome parkinsoniana não tem o mesmo aspecto de crise, mas sua persistência provoca grande estado de inquietação.

Um paciente (D.M.), que numa primeira cura com neurolépticos teve SEP, entrou em tal intranquilidade que fugiu do hospital e recusou-se a voltar, enquanto na segunda cura, mais suave e sem SEP, obteve tão bom resultado que, após 4 anos de inatividade, reassumiu seu emprego.

Dos 10 pacientes com síndrome extrapiramidal clorpromazínica, 3 tiveram grandes ansiedades, tornando-se problemas para o hospital. O mesmo aconteceu com 6 dos 9 com SEP levopromazínica; um destes teve grande agressividade com impulsões destruidoras. Um clorpromazínico e dois levopromazínicos tiveram depressões.

Merece atenção especial um desses casos (J.G.), internado com síndrome delirante de referência, num fundo de pedofilia; o paciente fez, durante 95 dias, tratamento com clorpromazina, a dose máxima sendo de 700 mg, administrados durante 3 dias, depois dos quais foi diminuída devido à intensa síndrome parkinsoniana, que não cedia à medicação e que persistiu, apesar da diminuição da dose, durante 50 dias. Neste intervalo, o paciente teve verdadeira síndrome melancólica, com cenestopatias quase delirantes, com idéias de incurabilidade, elementos lembrando a síndrome de Cottard. Logo após o desaparecimento do parkinsonismo, o paciente passou a um tono afetivo satisfatório, teve coragem de deixar o hospital com esperanças em cura completa; de fato, o delírio de referência desapareceu, mas ficou a base pedofílica, devido a qual o paciente foi encaminhado à psicoterapia.

Outra ocorrência é a da síndrome parkinsoniana grave, que escapa ao controle medicamentoso e persiste após o abandono dos neurolépticos. Discutiu-se sobre este fato e emitiu-se a hipótese de que se trataria de doentes com predisposição parkinsoniana<sup>66</sup>, mas não existem provas certas.

A paciente Z.B., com parafrenia, fez durante 100 dias tratamento com clorpromazina, com dose máxima de 1200 mg durante 4 dias; não se registrou nenhuma melhora do delírio crônico alucinatorio. Quando a SEP ficou intensa demais e se acompanhou de insônia e grande inquietação motora, reduziu-se progressivamente a dose e administrou-se antiparkinsonianos, porém, a SEP persistiu por mais de 120 dias, com formas dramáticas. Aspectos de ancilose dos dedos, que a paciente possuía, considerados reumáticos, melhoraram com a diminuição da SEP. Após o desaparecimento do parkinsonismo, o delírio parafrênico continuou inalterado, de maneira que todo o sofrimento indiscutível a que a paciente foi submetida, mostrou-se sem justificação.

Outro caso impressionante é o de um paciente (R.P.) com delírio de tipo melancólico, que saiu com melhora após 40 dias de intensa impregnação com clorpromazina, mas, numa segunda e terceira internação, após, respectivamente, 10 e 8 dias de tratamento com dose máxima de 500 e 400 mg e sem SEP, deixou o hospital com melhora na mesma medida.

Houve ainda o paciente A.V. que fez, durante 180 dias, tratamento com clorpromazina em dose máxima de 600 mg por 30 dias e com 50 dias de intensa SEP. Deixou o hospital com melhora, mas, na segunda internação, com 100 dias de clorpromazina (dose máxima de 500 mg durante 10 dias), saiu melhorado sem ter apresentado sinais extrapiramidais.

Alguns doentes pedem insistentemente a interrupção do tratamento, devido ao SEP e, por causa destes fenômenos, podem desenvolver interpretações patológicas.

Consideramos todos estes casos como argumento contra a SEP. A maioria dos autores compartilha este ponto de vista. Comparando-se os efeitos dos diversos neurolépticos (e sempre aparecem novos), salienta-se como notável qualidade a capacidade de provocar uma SEP reduzida; procuram-se métodos para se evitar esta síndrome ou medicamentos para combatê-la, quando já estabelecida.

Sarwer-Foner<sup>62</sup> recomenda, por exemplo, iniciar a terapia com doses reduzidas; quando são indispensáveis doses grandes, aceita o risco da SEP, mas acha necessário estar preparado para combatê-lo, por meio da redução da dose ou de agentes antiparkinsonianos (trixilfenoxil, prociclidina, benztropina, etc.). Cohen<sup>19</sup> escreve que os efeitos antipsicóticos e a síndrome extrapiramidal são separáveis e considera a síndrome como complicação perturbadora, indesejável, e que deve ser evitada ou prontamente tratada; propõe o preparado VK-738. Broussolle e Pauget<sup>13</sup> afirmam que as manifestações da SEP não são necessárias para o tratamento e devem ser corrigidas. Hollister<sup>34</sup> observa que muitos autores consideram a SEP positivamente correlacionada com a melhora e preferem tratar com drogas específicas (sulfonatos de benztropinametano) sem reduzir a dose de neurolépticos. Mas, numa estatística com 40% de SEP, a percentagem de melhora é muito reduzida e também tal síndrome foi mais freqüente nos hebefrênicos, em geral pouco sensíveis ao tratamento. Deshaies e col.<sup>28</sup> escreveram: "Não arriscamos ocultar pudicamente sob o nome bastante extensivo de impregnação, o que em outras circunstâncias chamaríamos simplesmente intoxicação?" e colocam categoricamente a impregnação nos "incidentes e complicações" Le Guillant<sup>43</sup> inclui na SEP "um número de efeitos desagradáveis", efeitos negativos do neuroléptico, que se opõem à cura e para os quais chama a atenção com máxima seriedade. Bandrup<sup>10</sup> recomenda a tetrabenacina contra as discinesias persistentes após medicações psicofarmacêuticas (tioridazina, perfenazina), quando outros antiparkinsonianos (benztropina, orfenadrina) não surtem efeito. Kennedy e Arnett<sup>36</sup> combinam perfenazina com amitriptilina e acrescentam benztropina para evitar a SEP. Brooks e McDonald<sup>12</sup> dão aos pacientes tratados com trifluoperazina a benztropina e se a SEP persistir, suspendem o neuroléptico. Chamam a atenção para o fato da trifluoperazina provocar SEP; deve ser utilizada muito cuidadosamente, embora seja útil para os casos crônicos, resistentes a outras terapias. McCreight<sup>50</sup> indica a SEP como efeito colateral de natureza a diminuir o valor terapêutico do respectivo neuroléptico. Racamier e col.<sup>55</sup> recomendam a levopromazina justamente por sua qualidade de não provocar SEP. Para o mesmo medicamento Deschamps e col.<sup>27</sup> não ultrapassam a dose de 400 mg, para evitar "incidentes parkinsonianos", "SEP tão penoso para os doentes e que estraga o benefício das diversas psicoterapias" Childers<sup>18</sup> analisa como devem ser administradas a clorpromazina, trifluoperazina e fluofenazina, para reduzir ao mínimo a SEP Noble e Castner<sup>51</sup> citam Freyham, que associa a eficiência do neuroléptico à tendência de produzir SEP, mas consideram grande vantagem o fato de que a associação da clorpromazina com proclorperazina provoca efeitos extrapiramidais reduzidos em número e intensidade (apenas 3 em 67). Rees<sup>57</sup> considera a clorpromazina superior à promazina, acetilpromazina e à mepazina porque produz menos efeitos colaterais. Barron e col.<sup>4</sup> indicam, em favor da trifluoperazina, que a SEP aparece só em grandes doses e desaparece com antiparkinsonianos. Carvalho e col.<sup>14</sup> apreciam a promazina devido à SEP reduzida que provoca.

Podemos encontrar na literatura um sem número de testemunhas a favor da nossa tese: a síndrome extrapiramidal é, para a terapia neuro-

léptica, inútil e mesmo nociva. Deve ser aceita como um risco e combatida por todos os meios, quer pela diminuição ou suspensão temporária do medicamento, quer pela administração de medicações antiparkinsonianas. Não podemos, de maneira nenhuma, conduzirmo-nos considerando a SEP somente como um teste de sensibilidade do organismo à terapia.

Preferimos a clorpromazina e a levopromazina por serem os neurolépticos que têm menor poder de produzir a síndrome extrapiramidal. Consideramos boa a idéia de combinar a êstes medicamentos, inclusive no preparado, drogas que têm efeito anti-síndrome extrapiramidal. Esta questão deve ser estudada com atenção, embora até hoje a experiência mostre que os antiparkinsonianos não alteram os bons efeitos dos neurolépticos. Por enquanto, produtos como a etopropazina, hiperiden, triexilfenioxil, metanosulfonato e prociclidina devem ser considerados como grandes aliados nos tratamentos com substâncias psicofarmacológicas e não devemos hesitar em empregá-los para combater a inútil e prejudicial SEP

*Outros efeitos colaterais na terapia pelos neurolépticos* — Além da síndrome extrapiramidal, o emprêgo dos neurolépticos pode produzir alguns efeitos colaterais de ordem psicopatológica: sonolência, bradipsiquismo, irascibilidade, sonhos estranhos. Podem complicar o quadro psíquico. Para combatê-los são necessários pequenos ajustes de terapia, ou pelo menos o apoio psicoterápico e a tranqüilização do paciente com explicações sobre os fatos que estão acontecendo. Alguns sintomas mais severos, como perda da realidade, despersonalização, elementos delirantes superpostos, impõem, com certeza, uma intervenção mais rigorosa: às vêzes deve ser mudado o medicamento, outras vêzes associado com outros produtos adequados. Como para a SEP, para êstes distúrbios existe a pergunta se estão relacionados com alguns caracteres específicos do neuroléptico, da personalidade pré-psicótica do paciente, com a natureza da doença ou com as doses e técnica de administração.

*Crítérios para a sistematização da terapia com neurolépticos* — Na conduta do tratamento prolongado com neurolépticos, devemos orientar-nos de tal maneira a não considerar a síndrome extrapiramidal como principal referência. O mais correto e valioso critério é a evolução dos sintomas psíquicos que determinaram a terapia. Desde que o paciente é submetido a uma terapia para tentar a cura, por exemplo, de um estado delirante, é claro que a evolução dêste próprio estado é o melhor índice para a continuação ou interrupção da administração do medicamento. Começamos com uma dose moderada, diferente, sem dúvida, para os vários produtos, e aumentamos progressiva e lentamente. Com certa quantidade, a sintomatologia psicótica começa a se atenuar e podemos continuar com a respectiva dose, sem aumentar, até que os sintomas desapareçam completamente. Isto feito, diminuimos lenta e progressivamente a dose, verificando o estado psíquico do paciente. Se os sintomas reaparecerem, suspendemos a diminuição da dose ou mesmo a aumentamos, em função da dinamica dos sintomas. Portanto, vamos provando para descobrir a dose que suprime os sintomas, e a mantemos até que sua diminuição não se acompanhe mais do reapare-

cimento dos distúrbios. Tanto no período ascendente como no descendente, a dose apresentará oscilações, que não podem, porém, perturbar senão a elegância linear de um eventual gráfico e que são impostas pela realidade clínica direta, sem hipotéticos testes arbitrários. É de se notar que, utilizando esta forma de tratamento, a assistência médica tem que ser constante e diária, o que não é muito necessário quando é adotado o esquema de "impregnação"

As dificuldades surgem, sem dúvida, nos casos nos quais aumentamos a dose, sem obter nenhuma melhora psíquica. Em tais casos torna-se, às vezes, necessário deixar certo tempo para o acúmulo do medicamento, quer dizer, estabelecer determinada dose que será repetida durante mais tempo, esperando o efeito. Esta dose-limite poderá ser de difícil escolha, visto o fato de que, em determinado dia não produzir nenhum resultado, mas depois de 30 dias, por exemplo, pode produzir. Achamos que o limite pode ser estabelecido com base nos efeitos colaterais. Quando não obtemos um efeito curativo evidente, podemos aumentar a dose até surgirem os efeitos negativos de qualquer tipo, especialmente a síndrome extrapiramidal. Se tal síndrome se instalar para uma dose do medicamento que não determinou melhora psíquica, devemos tentar combatê-la com medicamentos antiparkinsonianos ou então diminuir ou suspender o neuroléptico por alguns dias. O receio da síndrome extrapiramidal não vai impedir-nos de fazer a terapia das psicoses por meio de neurolépticos, mas vamos tentar evitar o quanto possível os efeitos colaterais, para não criar distúrbios desagradáveis para o paciente.

Muitas vezes em medicina empregamos métodos drásticos, como operações ou medicações que começam por provocar um estado grave, com vista a um bom efeito ulterior. A psiquiatria conhece muito bem tais práticas, mas elas devem ser evitadas toda vez que fôr possível e a terapêutica neuroléptica permite isto.

#### BIBLIOGRAFIA

1. ALEXANDER, L.; ROSEN, I. M. — Management of psychological issues in conjunction with physical treatment. *Dis. nerv. Syst.*, 16:232, 1955.
2. ALMEIDA, V. A. — Síndrome de impregnação pela clorpromazina em 10 doentes do Instituto de Psiquiatria. *J. bras. Psiquiat.*, 9:323, 1960.
3. AZIMA, H.; DUROST, H.; ARTHURS, D. — The effect of R 1625 (haloperidol) in mental syndromes: a multibind study. *Amer. J. Psychiat.*, 117:546, 1960.
4. BARRON, A.; BECKERING, B.; RUDY, L. H.; SMITH, J. A. — A "double blind" study comparing RO-4-0403, trifluoperazine and a placebo in chronically ill mental patients. *Amer. J. Psychiat.*, 118:347, 1961.
5. BARSÁ, J. A. — Combination drug therapy in psychiatry. *Amer. J. Psychiat.*, 117:448, 1960.
6. BARUK, H.; LAUNAY, J.; BERGES, J.; MIJOLLS, A. — Étude clinique de l'action thérapeutique de la reserpine; comparaison avec l'action des extraits totaux. *Ann. méd.-psychol.*, 115:704, 1957.
7. BELLAK, L. — Schizophrenia. *Logos*, New York, 1958.
8. BLEULER, M.; STOLL, W. A. — Clinical use of reserpine in psychiatry: comparison with chlorpromazine. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 61:167, 1955.
9. BOREL, COIFFER, B.; DECHOSAL, F. — Essais thérapeutiques avec deux dérivés des phénotiazines, le 4632 RP (Mepazine) et le 6410 RP (Stemetil). *Ann. méd.-psychol.*, 115:526, 1957.
10. BRANDUP, E. — Tetrabenacine treatment in persisting dyskinesia caused by psychopharma. *Amer. J. Psychiat.*, 118:551, 1961.
11. BRETON, J.; DEFER, B.; CISSE, I. — Données physiologiques sur le 1522 CB, nouveau dérivé

- de la phénothiazine. *Ann. méd.-psychol.*, 115:911, 1957. 12. BROOKS, G. W.; DONALD, M. G. — Effects of trifluoperazine in aged depressed female patients. *Amer. J. Psychiat.*, 117:932, 1961. 13. BROUSSOLLE, P.; PAUGET — Use of the prochlorperazine en la pratique psychiatrique. *Ann. méd.-psychol.*, 118:277, 1960. 14. CARVALHO, H. M.; GONÇALVES, J.; CARDO, W. N.; CARDOSO, A. C. S. Q.; BAIRÃO, I. C. — O emprêgo da promazina em doenças mentais: contribuição clínica a respeito de 31 casos. *Rev. Hosp. Clin. Fac. Med. S. Paulo*, 14:323, 1959. 15. CARVALHO, H. M.; GONÇALVES, J.; CARDO, W. N.; CARDOSO, A. C. S. Q. — O emprêgo da levopromazina em doenças mentais: contribuição clínica a respeito de 16 casos. *Rev. Hosp. Clin. Fac. Med. S. Paulo*, 14:339, 1959. 16. CASEY, J. F.; LASKY, J. J.; KLETT, J. C.; HOLLISTER, L. E. — Treatment of schizophrenic reactions with phenothiazine derivatives: a comparative study of chlorpromazine, trifluoperazine, mepazine, prochlorperazine, perphenazine and phenobarbital. *Amer. J. Psychiat.*, 117:97, 1960. 17. CATTELL, J. P.; MALITZ, S. — Revised survey of selected psychopharmacological agents. *Amer. J. Psychiat.*, 117:449, 1960. 18. CHILDERS, R. T. — Controlling the chronically disturbed patient with massive phenothiazine therapy. *Amer. J. Psychiat.*, 118:246, 1961. 19. COHEN, S. — The prevention and treatment of chemical parkinsonism with VK-738. *Amer. J. Psychiat.*, 118:248, 1961. 20. COSTA, J. S.; HOFFMAN, E. T. — The use of trifluoperazine for acute alcoholism. *Med. Ann. D. C.*, 29:556, 1960. 21. DARLING, H. F.; HESS, G. A.; CAPISTRANO, A. C.; HOERMANN, M. G. — Fluophenazine: comparative studies. *Dis. nerv. Syst.*, 21:409, 1960. 22. DELAY, J.; DENIKER, P.; HARL, J. M. — Traitement des états d'excitation et d'agitation par une méthode médicamenteuse dérivée de l'hibernothérapie. *Ann. méd.-psychol.*, 110:267, 1952. 23. DELAY, J.; DENIKER, P.; ROBERT, R. — Quatre années d'expérience de la chlorpromazine dans le traitement des psychoses. *Presse méd.*, 64:493, 1956. 24. DELAY, J.; DENIKER, P.; THUILLIER, J. — Similitude des accidents nerveux de la prochlorperazine avec certains troubles post-encephaliques. *Ann. méd.-psychol.*, 115:506, 1957. 25. DELAY, J.; DENIKER, P.; GREEN, A.; MORDRET, M. — Le syndrome excito-moteur provoqué par les médicaments neuroleptiques. *Presse méd.*, 65:1771, 1957. 26. DENBER, H. — Some preliminary results with a new phenothiazine derivative: prochlorperazine. *Psychiatric Reports in American Psychiatric Association*, 1958. 27. DESCHAMPS, A.; MADRE, J. — Résultats d'un nouveau neuroleptique (levopromazine: 7044 RP) dans des cas de démence précoce grave. *Presse méd.*, 66:196, 1958. 28. DESHAIES, G.; RICARDEAU, N.; DECHOSAL, F. — Chlorpromazine et reserpine en psychiatrie. *Ann. méd.-psychol.*, 115:417, 1957. 29. EXT, H. J. — Use of trifluoperazine in chronic psychotic patients. *Dis. nerv. Syst.*, 21:154, 1960. 30. FREYHAN, F. A. — Psychomotilität, extrapyramidale Syndrome und Wirkungsweisen neuroleptischer Therapien: Chlorpromazine, Reserpine, Prochlorperazine. *Nervenarzt*, 28:504, 1957. 31. GUIDO, J. A.; ABE, G. Y. — Trifluoperazine: report of a clinical trial in backward psychotic patients. *Amer. J. Psychiat.*, 117:453, 1960. 32. HANKOFF, L. D.; MENDELSON, F. S.; PALEY, H. M. — Fluophenazine treatment in a receiving hospital setting. *Dis. nerv. Syst.*, 21:467, 1960. 33. HITE, K. F.; BRAUN, M. — Effect of reserpine in acute catatonic schizophrenia. *J. clin. exp. Psychopath.*, 21:217, 1960. 34. HOLLISTER, L. E. — Complications from the use of tranquilizing drugs. *New Engl. J. Med.*, 257:170, 1957. 35. HOLLISTER, L. E.; ERICKSON, G. V.; MOTZENBECKER, F. P. — Trifluoperazine in chronic psychiatric patients. *J. clin. exp. Psychopath.*, 21:15, 1960. 36. KENNEDY, R. E.; ARNETT, D. L. — An effective drug combination. *Amer. J. Psychiat.*, 118:547, 1961. 37. KJENAAS, E. A.; McHUGH, R. B. — The effect of promazine (Sparine) on patients with chronic schizophrenia. *Minnesota Med.*, 43:25, 1960. 38. KRUSE, W. — The effect of trifluoperazine on auditory hallucinations in schizophrenics. *Nervenarzt*, 31:180, 1960. 39. KRUSE, W. — Trifluoperazine and tranlycypromine in chronic refractory schizophrenics. *Amer. J. Psychiat.*, 117:548, 1960. 40. LABORIT, H.; HUGUENARD, P.; ALLUAUME, R. — Un nouveau stabilisateur végétatif: le 4560 RP. *Presse méd.*, 60:206, 1952. 41. LABORIT, H.; FAVRE, R.; DUCHESE, G.; DELACROIX, P. — Evolution et progrès dans l'emploi des méthodes d'hibernothérapie et des dérivés de la phénothiazine. *Presse méd.*, 64:1293, 1956. 42. LABORIT, H.; HUGUENARD, P. — Pratique de l'hibernothérapie. *Masson, Paris*, 1954. 43. LE GUILLANT — Le syndrome neuroleptique: étude clinique et psychotechnique. *Ann. méd.-psychol.*, 115:316, 1957. 44. LEHMANN, H. E. — Neurophysiologic activity of chlorpromazine in clinical use. *J. clin. exp. Psychopath.*, 17:129, 1956. 45. LE-

- TAILLEUR, M.; DREYFUSS, L. — Mode de regression des états délirants hallucinatoires traités par la chlorpromazine. *Ann. méd.-psychol.*, 115:123, 1957. 46. LE-TAILLEUR, M.; LE BORGNE, Y.; LEBRUN, C. — Essai de la levopromazine (7044 RP) dans les états dépressifs. *Sem. méd. (Paris)*, 34:758, 1958. 47. LETCH, A.; SEAGER, C. P. — A clinical trial of four tranquilizing drugs. *J. ment. Sci.*, 106:1093, 1960. 48. MAGGS, R.; ELLISON, R. M. — Five-year follow-up of results of reserpine therapy in mental hospital practice. *J. ment. Sci.*, 106:590, 1960. 49. MARIE, P.; LEVY, G. — Le syndrome excito-moteur de l'encéphalite épidémique. *Rev. neurol.*, 6:33, 1920. 50. MCCREIGHT, D. W.; LEWIS, N. D. C.; REBY, M.; TOBIN, J. M. — A research model for the evaluation of the effect of psychopharmacological agents. *Amer. J. Psychiat.*, 117:1094, 1961. 51. NOBLE, C. R.; CASTNER, C. W. — Evaluation of prochlorperazine and a prochlorperazine-chlorpromazine combination in disturbed patients. *Dis. nerv. Syst.*, 19:531, 1958. 52. PACHECO E SILVA, A. C.; CARVALHO, H. M.; FORTES, R. — O emprêgo da clorpromazina em doses maciças. *Publ. méd. (São Paulo)*, 28:59, 1957. 53. PIETTE, Y. — Pathogenesis of accidents caused by a combination of reserpine and electroshock. *Acta neurol. belg.*, 59:498, 1960. 54. PÖLDINGER, W. — Ein neurolepticum mit antidepressiver Wirkung: "Taractan" (RO-4-0403). *Praxis*, 49:468, 1960. 55. RACAMIER, P. C.; BRANCHARD, M.; BOUDRAUD, C. — Les cures prolongées de chlorpromazine dans les états schizophréniques. In: *Colloque International sur la Chlorpromazine*. Paris, Doin, 1956, pp. 347-355. 56. RATHOD, N. H. — Experience with promazine. *Amer. J. Psychiat.*, 118:504, 1961. 57. REES, L. — Chlorpromazine and allied phenothiazine derivatives. *Brit. med. J.*, 5197:522, 1960. 58. REVOL, L. — La thérapeutique par la chlorpromazine en pratique psychiatrique. Masson, Paris, 1956. 59. REZNIKOFF, L. — The use of fluphenazine (Prolixin) in rehabilitation of chronic schizophrenic patients. *Amer. J. Psychiat.*, 117:457, 1960. 60. REZNIKOFF, L. — Clinical observations of therapeutic effect of chlorprothixene (Taractan) in psychoses. *Amer. J. Psychiat.*, 118:348, 1961. 61. SAINZ, A. — Comparison of the clinical effects of carphenazine and fluphenazine in chronic schizophrenics. *Dis. nerv. Syst.*, 22:, suppl., 77, 1961. 62. SARWER-FONER, G. J. — Recognition and management of drug-induced extrapyramidal reactions and "paradoxical" behavioural reactions in psychiatry. *Canad. med. Ass. J.*, 83:312, 1960. 63. SAUNDERS, J. C.; KOTHARI, N. J.; KLINE, N. S.; GRIFFEN, J. A. — A comparison of perphenazine, proketazone, nialamide and MO.482 in chronic schizophrenics. *Amer. J. Psychiat.*, 117:358, 1960. 64. SOLYOM, L. — High dosage chlorpromazine treatment in chronic schizophrenic patients. *Canad. psychiat. Ass. J.*, 5:230, 1960. 65. STEARNS, P. E.; SAHHAR, F. H. — Prochlorperazine in the treatment of patients with severe mental deficiency. *Northw. Med. (Seattle)*, 58:1106, 1959. 66. VELTIN, A. — Zum Problem der extrapyramidalen Bewegungsstörungen bei Medikation psychotroper Drogen. *Med. exp. (Basel)*, 2:141-6, 1960. 67. VIZZOTTO, S.; TOMCHINSKY, R. B.; GOES, J. F.; FIORE, L. J. — Dados preliminares sobre os resultados obtidos com a clorpromazina em psiquiatria (71 casos). *Arq. Depart. Assist. Psicop.*, S. Paulo, 21:5, 1955. 68. VOGT, W. — Beitrag zum klinischen Vergleich der Wirkung von Largactil und Serpasil. *Schweiz. Arch. Neurol. Psychiat.*, 77:330, 1956. 69. WECKOWICZ, T. E.; WARD, T. F. — Clinical trial of Stelazine on apathetic chronic schizophrenics. *J. ment. Sci.*, 106:1008, 1960.